



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Blincyto (blinatumomab)**  
**we wskazaniu:**  
**ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa**  
**z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie**  
**(ICD-10: C91.0)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.29.2020

Data ukończenia: 23 kwietnia 2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen Europe BV.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Europe BV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Europe BV.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>alloHSCt</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>B-ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia)
<b>CrI</b>	Przedział wiarygodności (ang. credibility interval)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HCT</b>	przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>PSA</b>	Propensity score analysis
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TKI</b>	inhibitory tyrozynowej kinazy
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>9</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	9
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	9
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Dodatkowe informacje .....	16
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>17</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>22</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	22

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2020 r. znak PLD.4530.770.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 31.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Blincyto (blinatumomab)**, proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5µg, we wskazaniu: **ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)** w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Szczegóły dotyczące pacjenta zamieszczono w rozdziale 2.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Blincyto nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA, na co wskazał konsultant wojewódzki opiniujący wniosek (ulotka FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125557s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125557s017lbl.pdf)).

W Agencji kilkakrotnie oceniano niniejszy produkt leczniczy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, jednak leczenie dotyczyło innej populacji niż ta wnioskowana tj. była to białaczka bez chromosomu Philadelphia lub leczenie dotyczyło populacji pediatrycznej.

## Problem zdrowotny

ALL Ph+ jest podtypem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

## Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z trzech ekspertów, klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą. Nie odnaleziono także publikacji określających istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. Ekspert kliniczny ankietowany w 2019 w temacie *Bosulif (bosutinib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (OT.422.64.2019)* jako skutki następstw choroby wskazał: przedwczesny zgon oraz niezdolność do samodzielnej egzystencji.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- badanie jednoramienne II fazy - ALCANTARA (*Martinelli 2017*), badanie rejestracyjne dla wnioskowanego wskazania w FDA
- badanie porównujące wyniki badania ALCANTARA z historyczną grupą kontrolną - *Rambaldi 2020* (analiza typu *propensity score*).

Najważniejszym ograniczeniem badania ALCANTARA jest brak grupy kontrolnej. Wyniki pochodzące z tego badania jednoramiennego zestawiono w innym badaniu *Rambaldi 2020*, jednak należy mieć na uwadze, że jest to porównanie z historyczną grupą kontrolną.

### Badanie ALCANTARA

Spośród 45 pacjentów, 16 (36%; 95%CI: 22-51%) uzyskało CR/CRh podczas pierwszych dwóch cykli, włączając czterech z 10 pacjentów z mutacją T315I. 88% pacjentów z CR/CRh osiągnęło pełną odpowiedź MRD. Siedmiu pacjentom z odpowiedzią (44%) przeprowadzono alloHSCT, w tym 55% (sześć z 11) osób, u których nie uzyskano odpowiedzi na przeszczep Mediana czasu przeżycia bez nawrotów (RFS) i przeżycia całkowitego (OS) wyniosła odpowiednio 6,7 i 7,1 miesiący.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka (58%), gorączka neutropeniczna (40%) i ból głowy (31%). U 3 pacjentów stwierdzono zespół uwalniania cytokin (wszystkie stopnia 1 lub 2), a u trzech pacjentów

stwierdzono neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3, z których jedno (afazja) wymagało tymczasowego przerwania leczenia. Nie odnotowano niepożądanych zdarzeń neurologicznych w stopniu 4 i 5.

#### *Badanie Rambaldi 2020*

W ramach analizy PSA wskaźnik całkowitej remisji lub pełnej remisji z częściową odpowiedzią hematologiczną wyniósł 36% dla blinatumomabu i 25% dla kohorty kontrolnej (OR 1,54 (95%CI: 0,61-3,89) lub 1,70 (95% przedział wiarygodności [CrI]: 0,94-2,94) z rozszerzeniem danych bayesowskich.

W przypadku przeżycia całkowitego HR wyniósł 0,81 (95%CI: 0,57-1,14) lub 0,77 (95%CrI: 0,61-0,96) z rozszerzeniem danych bayesowskich.

#### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Blincyto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej**

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis i odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Należy mieć na uwadze informację o dotychczasowym leczeniu pacjenta zamieszczoną w zleceniu MZ. Wynika z niej, że pacjent otrzymał już wszystkie refundowane technologie medyczne, jakie można zastosować we wnioskowanym wskazaniu, w tym inotuzumab ozogamycyny, terapię trzema lekami z grupy inhibitorów TKI, jak również przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

#### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, który wynosi 521 094,44 PLN brutto.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

#### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Oszacowania przeprowadzono dla 1 pacjenta, szczegóły zamieszczono w akapicie powyżej i rozdziale „Konkurencyjność cenowa”. Pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## **2. Problem decyzyjny**

Pismem z dnia 30.03.2020 r. znak PLD.4530.770.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 31.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Blincyto (blinatumomab)**, proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5µg, we wskazaniu: **ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)** w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent dorosły – dotychczasowe leczenie:
  - 1 cykl indukujący remisję wg schematu PALG ALL6 dla osób poniżej 55 r. ż. – CR
  - 3 cykle konsolidujące remisję wg programu PALG ALL6 dla osób poniżej 55 r. ż.
  - imatynib, dazatynib
  - 1 cykl reindukujący remisję wg schematu R-hyperCVAD

- 2 cykle reindukujące remisję wg schematu R-miniFLAM – ciężkie powikłania infekcyjne
- Ponatynib – przejściowa normalizacja morfologii krwi obwodowej
- 1 cykl indukujący wg schematu PALG ALL6 dla osób poniżej 55 r. ż. ph(+) (winkrystyna i daunorubicyna)
- 2 cykle z inotuzumabem ozogamycyny
- AlloPBSCT
- Następnie wznowa ALL.

W Agencji kilkakrotnie oceniano niniejszy produkt leczniczy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, jednak leczenie dotyczyło innej populacji niż ta wnioskowana tj. była to białaczka bez chromosomu Philadelphia lub leczenie dotyczyło populacji pediatrycznej.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Blincyto nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA, na co wskazał konsultant wojewódzki opiniujący wniosek (ulotka FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125557s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125557s017lbl.pdf)).

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

#### *C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna*

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

ALL Ph+ jest podtypem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygeny CD10.

[Źródło: OT.422.64.2019]

### Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

Częstość występowania podtypu ALL Ph(+) zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.



Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph(+) na terenie Polski są niedostępne. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 na terenie Polski roku wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczkę limfoblastyczną (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Zgodnie z danymi Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych powstałemu z inicjatywy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w 2003 roku, w latach 2004-2006 zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki.

[Źródło: OT.422.64.2019]

## Rokowanie

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission).

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego BCR-ABL1. Według PTOK 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(–) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

[Źródło: OT.422.64.2019]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z trzech ekspertów, klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą. Nie odnaleziono także publikacji określających istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek. Ekspert kliniczny ankietowany w 2019 w temacie *Bosulif (bosutinib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (OT.422.64.2019)* jako skutki następstw choroby wskazał: przedwczesny zgon oraz niezdolność do samodzielnej egzystencji.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Blincyto]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Blincyto (blinatumomab) proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5 µg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)
<b>Wskazania zarejestrowane*</b>	w monoterapii do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19;</li> <li>osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w 1. lub 2. całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%;</li> <li>dzieci i młodzieży od 1. rż z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej 2 schematów leczenia, a bo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	I cykl: 9 µg/dzień w dniach 1-7 i 28 µg/dzień w dniach 8-28 II cykl: 28 µg/dzień w dniach 1-28
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	2 cykle

\*Wnioskowane wskazanie nie pokrywa się ze wskazaniami rejestracyjnymi EMA, gdyż to wnioskowane dotyczy ALL z chromosomem Philadelphia. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA, na co wskazał konsultant wojewódzki opiniujący wnioszek (ulotka FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125557s017\\_bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125557s017_bl.pdf)).



### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej z chromosomem Philadelphia odpornej na leczenie (ICD-10: C91.0) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową z chromosomem Philadelphia oporną na leczenie	Nie zgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	blinatumomab (infuzja) w monoterapii	nie zgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	nie dotyczy
Punkty końcowe (O)	istotne klinicznie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	dowolne z wyjątkiem opisów pojedynczych przypadków	opisy przypadku
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pełnotekstowe,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu, listy, artykuły wstępne</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- badanie jednoramienne II fazy - ALCANTARA (*Martinelli 2017*), badanie rejestracyjne dla wnioskowanego wskazania w FDA;
- badanie porównujące wyniki badania ALCANTARA z historyczną grupą kontrolną - *Rambaldi 2020* (analiza typu *propensity score analysis*).

Najważniejszym ograniczeniem badania ALCANTARA jest brak grupy kontrolnej. Wyniki pochodzące z tego badania jednoramiennego zestawiono w innym badaniu *Rambaldi 2020*, jednak należy mieć na uwadze, że jest to porównanie z historyczną grupą kontrolną.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ALCANTARA (Martinelli 2017)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>- badanie II fazy, - jednoramienne, - otwarte, - wieloośrodkowe (19) - okres obserwacji: mediana follow-up – 9 mies. - interwencja: blinatumomab we wlewach dożylnych (9 µg/dz. w tygodniu 1. cyklu 1., następnie 28 µg/dz.). Każdy cykl leczenia obejmował 4 tygodnie ciągłego dożylnego podawania leku, następnie 2-tygodniowy odstęp bez leczenia. Pacjenci otrzymali dwa początkowe cykle blinatumomabu w celu indukcji remisji. Jeśli osiągnięto CR/CRh, pacjent mógł otrzymać maksymalnie trzy dodatkowe cykle blinatumomabu jako terapię konsolidacyjną, chyba że wcześniej zaplanowano alloHSCT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat;</li> <li>ALL z komórek prekursorowych B z obecnością chromosomu Philadelphia;</li> <li>nawrót lub oporność na co najmniej jeden TKI drugiej lub późniejszej generacji (dasatyn b, nilotin b, bosutynib, ponatynib) lub brak tolerancji na TKI drugiej lub późniejszej generacji i brak tolerancji lub oporność na imatynib;</li> <li>&gt;5% blastów w szp ku kostnym;</li> <li>status ECOG ≤ 2</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alloHSCT w ciągu 12 tygodni</li> <li>przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem;</li> <li>aktywna ostra lub przewlekła (stopień 2 do 4) choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi;</li> <li>systemowe leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>klinicznie istotna patologia OUN obecnie lub w historii;</li> <li>aktywna ALL OUN;</li> <li>izolowana choroba pozaszpikowa;</li> <li>podczas leczenia nie można było stosować: jakiegokolwiek terapii TKI, terapii przeciwnowotworowej innej niż blinatumomab, przewlekłej systemowej terapii wysokimi dawkami GKS czy innych terapii immunosupresyjnych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=45</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą (ang. complete remission, CR) lub remisję całkowitą z częściową odpowiedzią hematologiczną (ang. CR with partial hematologic recovery, CRh) podczas pierwszych dwóch cykli leczenia blinatumomabem.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek odpowiedzi MRD podczas pierwszych dwóch cykli leczenia;</li> <li>czas wolny od nawrotu (ang. relapse-free survival, RFS);</li> <li>Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);</li> <li>alloHSCT po remisji indukowanej blinatumomabem.</li> </ul>
<p><b>Rambaldi 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen, Inc, grant P30 CA016672 (the National Institutes of Health)</p>	<p>- badanie porównujące wyniki badania ALCANTARA z zewnętrzną grupą kontrolną typu Propensity Score Analysis (PSA) - okres obserwacji: od diagnozy do śmierci pacjenta lub do ostatniego momentu obserwacji</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>- Grupa eksperymentalna: BLIN - blinatumomab - Grupa kontrolna zewnętrzna: SOC – opieka standardowa (ang. standard of care)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <i>Grupa BLIN i zewnętrzna:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci (&gt;18r.ż.) z nawrotową/ oporną ALL Ph (+) z komórek B</li> <li>pacjenci oporni na co najmniej 1 inhibitor TKI drugiej generacji z &gt;5% blastów szp ku,</li> <li>stan wg skali ECOG ≤2.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <i>Grupa BLIN:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alloHSCT w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii BLIN,</li> <li>aktywna ostra lub przewlekła (stopień 2-4) choroba przeszczep przeciw gospodarzowi,</li> <li>ogólnoustrojowe leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii BLIN</li> <li>historia lub obecność patologii w OUN,</li> <li>izolowana choroba pozaszpikowa i inne nowotwory złośliwe niż ALL w ciągu ostatnich 5 lat.</li> </ul> <p><i>Grupa zewnętrzna:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których wystąpił inny nowotwór złośliwy niż ALL w ciągu ostatnich 5 lat od rozpoczęcia terapii</li> <li>pacjenci leczeni wcześniej BLIN, z chorobami pozaszpikowymi lub chorobami OUN</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BLIN: n=45 pacjentów Grupa historyczna: n = 55</p>	<p>- Skuteczność interwencji (m. in.: OS, CR/CRh, PR, czas do wystąpienia zdarzenia)</p>

### 3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Wyniki badania ALCANTARA

##### Odpowiedź na leczenie

Mediana liczby otrzymanych cykli blinatumomabu wyniosła 2 (zakres: 1-5). 36% (95%CI: 22-51%) pacjentów (n=16) osiągnęło CR/CRh w pierwszych dwóch cyklach, przy czym większość pacjentów (n=14) osiągnęła CR. Spośród ocenianych pacjentów z odpowiedzią w cyklu 1., 10 osiągnęło CR przed rozpoczęciem 2. cyklu, dwóch osiągnęło CRh, a dwóch nie osiągnęło odpowiedzi hematologicznej. Dwoje pacjentów uzyskało odpowiedź bez możliwości jej oceny na koniec pierwszego cyklu; jednak obaj uzyskali redukcję blastów do końca 2. cyklu (jeden z CR i jeden z CRh). Wśród osób bez odpowiedzi lub tych z progresją choroby pod koniec cyklu 1., dwie osiągnęły CR z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CRI) pod koniec cyklu 2.

Jeden pacjent, który nigdy nie otrzymał TKI drugiej lub późniejszej generacji (złamanie protokołu) nie odpowiedział na leczenie.

Dwunastu (86%) pacjentów spośród 14 z CR i dwóch z CRh uzyskali również całkowitą odpowiedź MRD; pozostali dwaj pacjenci mieli trwałą mierzalną MRD i stwierdzono u nich nawrót podczas kolejnych cykli leczenia.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie blinatumomabem niezależnie od wcześniejszej terapii TKI: 47% miało trzy lub więcej wcześniejszych terapii TKI, a 35% otrzymało wcześniej ponatynib.

Podobnie obserwowano również odpowiedzi niezależnie od statusu mutacji domeny kinazy ABL1. Spośród 10 pacjentów z mutacją T315I (dziewięciu z nich otrzymało wcześniej ponatynib), czterech (40%) uzyskało odpowiedź, przy czym wszystkie cztery osoby z odpowiedzią CR/CRh również uzyskały całkowitą odpowiedź MRD.

Analizy odpowiedzi w podgrupach nie wykazały statystycznie istotnych różnic na podstawie zebranych cech wyjściowych, w tym wieku i wcześniejszych terapii, ale największą różnicę w medianie odpowiedzi CR/CRh zaobserwowano między podgrupami z <50% i ≥50% blastów w szpiku kostnym na początku badania (odpowiednio 64% [95% CI:31-89%] i 27% [95%CI: 13-44%]).

Tabela 4. Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi podczas dwóch pierwszych cykli blinatumomabu i wykonania przeszczepienia

Punkt końcowy	Pacjenci (n/N1)*	Odsetek (%) [95%CI]
<b>Punkt I-rzędowy</b>		
CR/CRh podczas dwóch pierwszych cykli	16/45	36 [22-51]
Chromosom Ph i inne zaburzenia cytogenetyczne	10/22	45 [24-68]
Mutacje w domenie kinazy ABL1	6/17	35 [14-62]
Mutacja T315I	4/10	40 [12-74]
Izofорма p190 BCR/ABL1 <sup>†</sup>	10/26	39 [20-59]
Izofорма P210 BCR/ABL1 <sup>†</sup>	5/16	31 [11-59]
Liczba uprzednich terapii TKI		
1	1/7	14 [<1-58]
2	7/21	33 [15-57]
≥3	8/17	47 [23-72]
ponatyn b	8/23	35 [16-57]
alloHSCT	5/20	25 [9-49]
Wiek 18 do <55	8/22	36 [17-59]
Wiek ≥55	8/23	35 [16-57]
Blasty w szpiku kostnym <50%	7/11	64 [31-89]
Blasty w szpiku kostnym ≥50%	9/34	27 [13-44]
<b>Punkt II-rzędowy</b>		
Najlepsza odpowiedź podczas dwóch pierwszych cykli		
CR	14/45	31 [18-47]
CRh	2/45	4 [1-15]
Całkowita odpowiedź MRD <sup>‡</sup>	14/16	88 [62-98]
alloHSCT po remisji indukowanej blinatumomabem <sup>§</sup>	4/16	25 [7-52]
Wiek 18 do <55	2/8	25 [3-65]
Wiek ≥55	2/8	25 [3-65]
100-dniowa śmiertelność potransplantacyjna <sup>§</sup>	1/4	25 [4-87]

Skróty: alloHSCT - allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, CR – remisja całkowita; CRh – remisja całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną, MRD – minimalna choroba resztkowa; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej.

\*n/N1 - liczba pacjentów z odpowiedzią / całkowita liczba pacjentów z danymi podlegającymi ocenie w ramach każdej kategorii.

<sup>†</sup> Oznaczenie izoformy określono na podstawie statusu MRD na początku, stosując ilościową reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkrypcją (PCR). Podgrupa pacjentów (n = 10) miała zarówno transkrypty p190 jak i p210, chociaż u wszystkich tych pacjentów p210 było od 2,1 do 3,5-log wyższe; transkryptom przypisano wtedy oznaczenie p210.

<sup>‡</sup> Wyłącznie spośród pacjentów z odpowiedzią CR/CRh; obejmuje wszystkich 4 pacjentów z CR/CRh z mutacją T315I.

<sup>§</sup> Dla pacjentów, którzy otrzymali alloHSCT podczas remisji indukowanej blinatumomabem bez innej terapii przeciwbiałaczkowej. Pełna odpowiedź MRD została zdefiniowana jako niewykrywalna amplifikacja PCR genów BCR-ABL1 (czułość ≥10<sup>-5</sup>) oceniana przez centralne laboratorium.

## Przeżycie

Mediana RFS wyniosła 6,7 miesiący [95%CI: 4,4-nieoznaczalna], a mediana follow-up 9,0 miesiący. Mediana RFS wśród 14 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD, wyniosła 6,8 miesiący (95%CI: 4,4-nieoznaczalna), a mediana follow-up 9,0 miesiący, co było podobne do tej w całej populacji pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na CR/CRh; RFS nie miało istotnego wpływu na cenzurowanie danych alloHSCT. Nie zaobserwowano różnicy w medianie RFS między pacjentami w wieku poniżej 55 lat (5,5 miesiący; 95%CI: 3,6-nieoznaczalna) a dorosłymi w wieku 55 lat lub starszymi (6,7 miesiący; 95%CI: 3,8-nieoznaczalne).

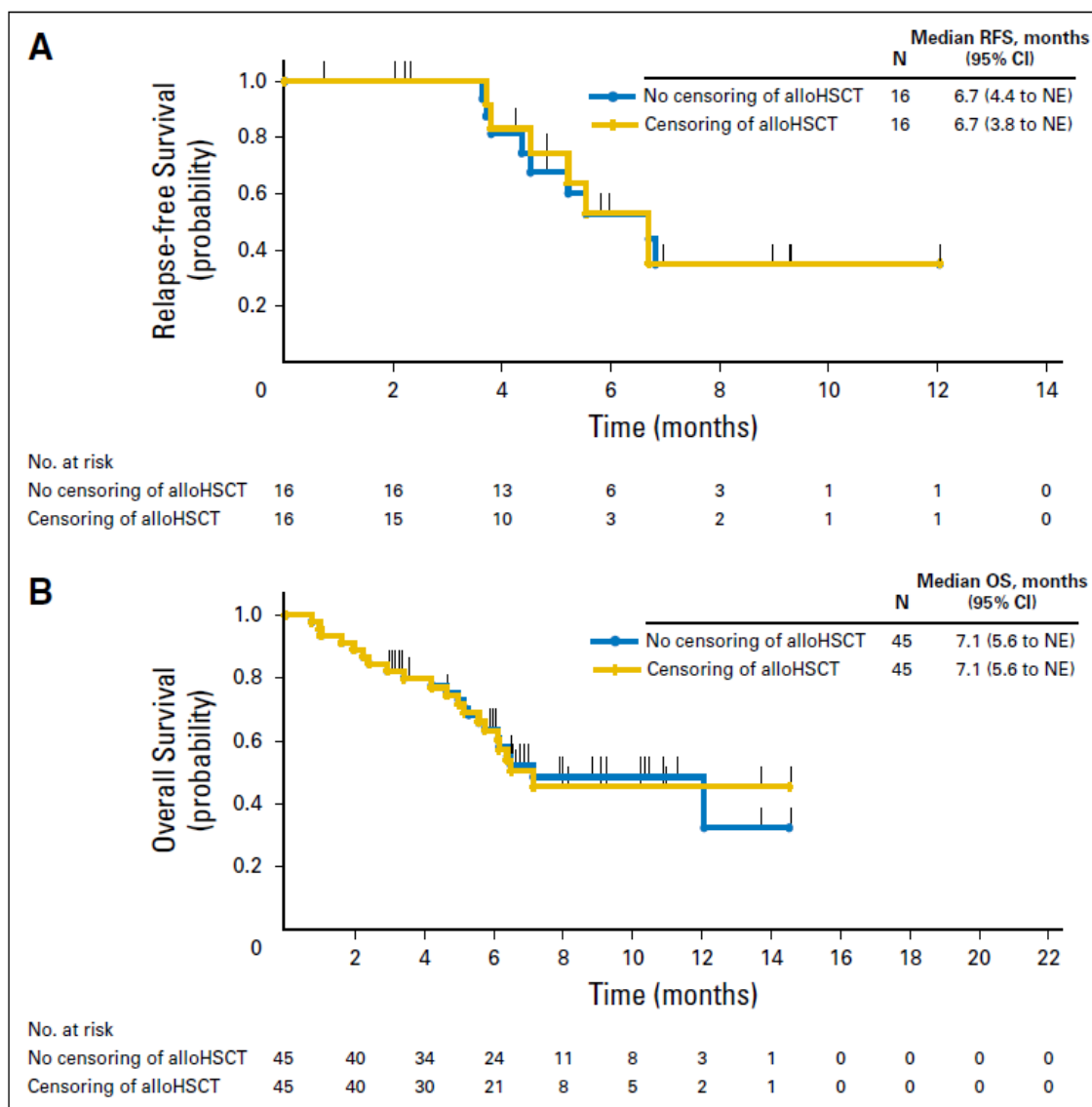
Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią, siedmiu (44%) żyło bez nawrotu, ośmiu (50%) miało nawrót z medianą czasu do nawrotu wynoszącym 6,7 miesiący (95%CI: 4,4-nieoznaczalne), a jeden pacjent z CR zmarł po alloHSCT (133 dni po osiągnięciu CR).

Spośród pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, u trzech wystąpił nawrót choroby podczas leczenia (w tym u dwóch pacjentów z odpowiedzią CR, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi MRD), u dwóch wystąpił nawrót bez otrzymania alloHSCT, a u trzech nawrót po otrzymaniu alloHSCT.

Mediana OS wyniosła 7,1 miesiący (95%CI: 5,6-nieoznaczalne) z cenzurowaniem lub bez cenzurowania alloHSCT, a mediana follow-up wyniosła 8,8 miesiący.

Na podstawie analizy punktu orientacyjnego (punkt orientacyjny na końcu drugiego cyklu leczenia blinatumomabem), mediana OS nie została osiągnięta dla 18 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD, z medianą okresu follow-up wynoszącym 5,3 miesiący. Wśród osób bez odpowiedzi MRD, mediana OS wyniosła 3,9 miesiący (95%CI: 3,0-nieoznaczalne).

Wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 1. Wykresy dla RFS i OS w badaniu ALCANTARA. (A) Czas przeżycia bez nawrotu (RFS), (B) przeżycie całkowite z cenzurowaniem i bez cenzurowania w momencie alloHSCT, NE - niemierzalne

## Przeszczepienie alloHSCT

Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią CR/CRh, siedmiu (44%) przeprowadzono alloHSCT, w tym czterech, którzy pozostawali w ciągłej remisji indukowanej blinatumomabem bez innej terapii przeciwbiałaczkowej i trzech, którzy otrzymali blinatumomab z inną terapią przeciwbiałaczkową. Spośród tych ostatnich trzech pacjentów, jeden otrzymał inne leczenie przeciwnowotworowe przed alloHSCT i pozostał w remisji, a dwóch miało nawrót przed skierowaniem do alloHSCT. 100-dniowa śmiertelność wyniosła 25% (jeden zgon) wśród czterech pacjentów, u których przeprowadzono alloHSCT podczas remisji indukowanej blinatumomabem. U jednego pacjenta z odpowiedzią przeprowadzono drugie alloHSCT po remisji indukowanej blinatumomabem.

## Bezpieczeństwo

Wśród 45 pacjentów, którzy otrzymali blinatumomab, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie leczenia były: gorączka (58%), gorączka neutropeniczna (40%) i ból głowy (31%).

Trzydziestu siedmiu pacjentów (82%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu  $\geq 3$ , z których najczęstszymi były gorączka neutropeniczna (27%), trombocytopenia (22%) i niedokrwistość (16%).

Dwudziestu pacjentów (44%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$ , które uznano za prawdopodobnie związane z blinatumomabem (według oceny badacza), najczęściej gorączka neutropeniczna i podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (po 11%).

Trzydziestu trzech pacjentów (73%) miało ZN stopnia 3., a 16 pacjentów (36%) stopnia 4.

Pięciu pacjentów (z których żaden nie osiągnął CR/CRh) miało śmiertelne zdarzenia niepożądane: niewydolność wielonarządową (wiek 55 lat), zakażenie (posocznica, wiek 40 lat; wstrząs septyczny, wiek 33 lata), wylew krwi do mózgu (wiek 25 lat) i niewydolność oddechową (wiek 42 lata).

Jedno śmiertelne ZN (wstrząs septyczny) został uznany przez badacza za związany z leczeniem. U tego pacjenta utrzymywała się choroba i zmarł 13 dni po zgodnym z protokołem odstawieniu blinatumomabu. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u trzech pacjentów (wszystkie stopnia 1 lub 2), ale żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do zakończenia lub przerwania leczenia.

Dwudziestu jeden pacjentów (47%) doświadczyło zdarzeń neurologicznych, najczęściej parestezji (13%), splątania (11%), zawrotów głowy (9%) i drżenia (9%). Trzej pacjenci mieli zdarzenia neurologiczne 3. stopnia (afazja, niedowład połowiczny i zaburzenia układu nerwowego lub obniżony poziom świadomości). Jednak tylko jeden pacjent wymagał przerwania leczenia (afazja). Żaden z pacjentów nie miał zdarzeń neurologicznych 4 lub 5 stopnia. Wszystkie zdarzenia neurologiczne z wyjątkiem jednego stopnia 3. ustąpiły, a maksymalny czas ich trwania wynosił 15 dni.

Tabela 5. Częstotliwość zdarzeń niepożądanych w badaniu ALCANTARA.

Zdarzenie niepożądane	Stopień							
	Dowolny		1. lub 2.		3.		4.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Pacjenci z AE</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>73</b>	<b>16</b>	<b>36</b>
AE w stopniu $\geq 3$ . Występujące u $\geq 5\%$ pacjentów								
Gorączka	26	58	24	53	5	11	0	0
Gorączka neutropeniczna	18	40	9	20	12	27	0	0
Ból głowy	14	31	13	29	3	7	0	0
Anemia	13	29	9	20	7	16	1	2
Trombocytopenia	10	22	4	9	5	11	7	16
Ból	7	16	4	9	4	9	0	0
Podwyższony poziom AST	6	13	3	7	3	7	2	4
Podwyższony poziom ALT	5	11	1	2	5	11	0	0
Infekcja związana z podaniem leku	5	11	3	7	3	7	0	0
Neutropenia	3	7	0	0	0	0	3	7
<b>Pacjenci z neurologicznymi AE</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>44</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zdarzenia neurologiczne występujące u $\geq 2$ pacjentów								
Parestezja	6	13	6	13	0	0	0	0
Majaczenie	5	11	5	11	0	0	0	0
Zawroty głowy	4	9	4	9	0	0	0	0
Drżenie	4	9	4	9	0	0	0	0
Afazja	2	4	1	2	2	0	0	0
Zespół mózdkowy	2	4	2	4	0	0	0	0
Upośledzenie pamięci	2	4	2	4	0	0	0	0
Choroba układu nerwowego	2	4	1	2	2	0	0	0

### Wyniki badania Rambaldi 2020

W badaniu *Rambaldi 2020* porównano wyniki jednoramiennego badania ALCANTARA z zewnętrzną grupą kontrolną pacjentów, która jako interwencję otrzymywała standardowy schemat opieki (głównie różne schematy chemioterapii).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów w obu grupach, tj. grupy BLIN i grupy zewnętrznej.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów - badanie *Rambaldi 2020*.

Charakterystyka	Grupa zewnętrzna SOC (n=55)	Grupa BLIN (n=45)
Wiek, mediana (zakres), lata <sup>a</sup>	53 (20-82)	55 (23-78)
Płeć		
Mężczyźni, liczba (%)	28 (51)	24 (53)
Kobiety, liczba (%)	27 (49)	21 (47)
Region geograficzny/kraj,		
USA, liczba (%)	0	11 (24)
Unia Europejska, liczba (%)	55 (100) <sup>b</sup>	34 (76)
Ilość linii leczenia przed rozpoczęciem terapii, liczba (%)		
0	7 (13)	14 (31)
1	31 (56)	12 (27)
≥2	17 (31)	19 (42)
Liczba zastosowanych inhibitorów TKI, liczba (%)		
1	6 (11)	7 (16)
2	41 (75)	21 (47)
≥3	8 (15)	17 (38)
Zastosowane inhibitory TKI, liczba (%) <sup>a</sup>		
Imatynib	48 (87)	25 (56) <sup>c</sup>
Dazatyn b	49 (89)	39 (87)
Ponatin b	7 (13)	23 (51)
Nilotinib	10 (18)	16 (36)
Wiele inhibitorów TKI	49 (89)	38 (84)
Wcześniejsze przeszczepy allo-HSCT, liczba (%)		
TAK	18 (33)	20 (44)
NIE	37 (67)	25 (56)

Skróty: allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, SOC – standardowy schemat opieki  
<sup>a</sup> Przed rozpoczęciem kwalifikacji do terapii ratującej życie dla zewnętrznej grupy SOC.  
<sup>b</sup> Hiszpania (n=14), Włochy (n=41).  
<sup>c</sup> Jeden pacjent miał ALL oporną na leczenie imatynibem i nigdy nie otrzymał leczenia inhibitorami drugiej lub dalszej generacji.

### Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w obu grupach.

Tabela 7. Wyniki badania *Rambaldi 2020* - odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Grupa zewnętrzna SOC (n=55)	Grupa BLIN (n=45)
Odpowiedź na leczenie, liczba (%) <sup>a</sup>		
Całkowita CR	15 (27)	16 (36)
CR	14 (25)	14 (31)
CR z częściową poprawą hematologiczną	1 (2)	2 (4)
CR z niekompletną poprawą hematologiczną	1 (2)	2 (4)
Szpik kostny bez blastów hipoplastycznych lub aplastycznych	NA	3 (7)
PR	1 (2)	2 (4)
Brak odpowiedzi na leczenie	NA	12 (27)

Skróty: CR – remisja całkowita, NA – wyniki niedostępne (ang. not available), PR – remisja częściowa  
<sup>a</sup> Odpowiedź na leczenie po 2 pierwszych cyklach leczenia dla badania BLIN.

W grupie BLIN odsetek całkowitej CR wyniósł 36%, a grupie zewnętrznej SOC 27%. Remisję częściową w grupie BLIN uzyskało 2 z 45 pacjentów (4%), a w grupie zewnętrznej SOC 1 z 55 pacjentów (2%). Brak informacji dotyczącej o istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami.

Jednocześnie z treści publikacji wynika, że analiza PSA nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie odpowiedzi na leczenie.



Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki dla OS w obu grupach.

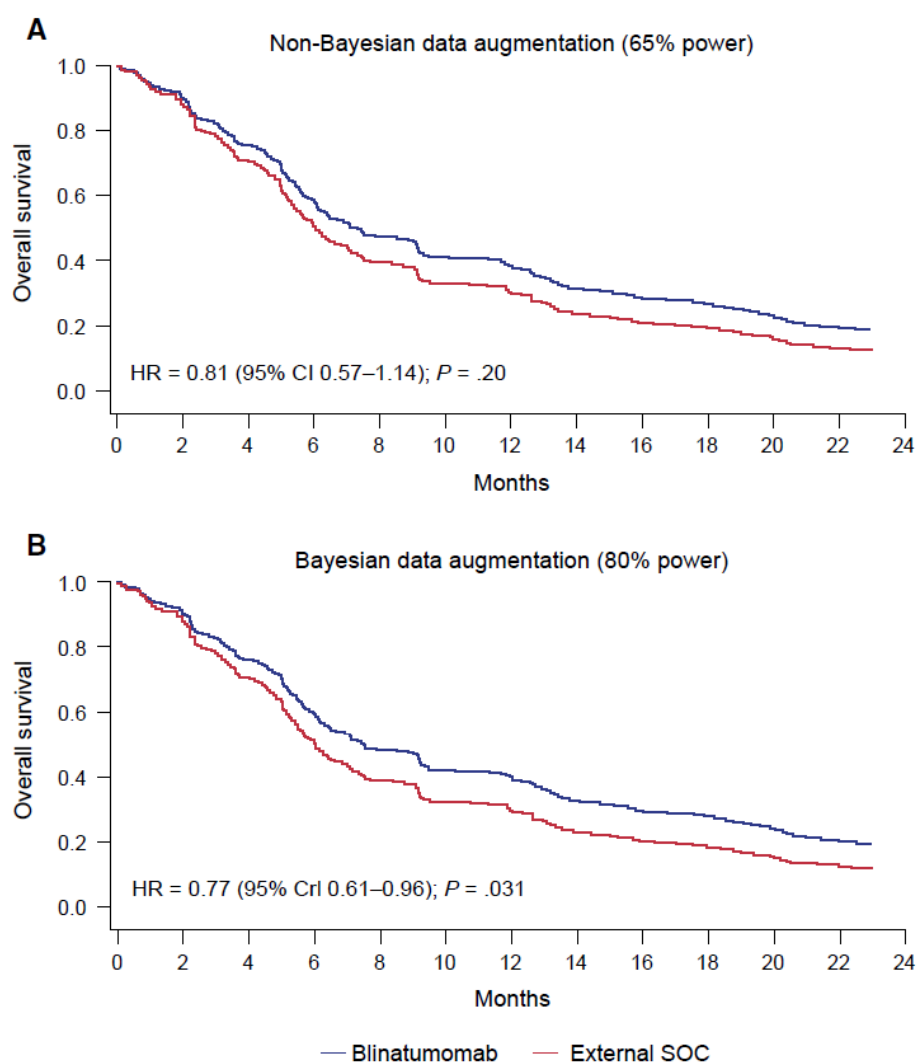
**Tabela 8. Wyniki badania *Rambaldi 2020* - przeżycie całkowite (OS).**

Punkt końcowy	Grupa zewnętrzna SOC (n=55)	Grupa BLIN (n=45)
Przeżycie całkowite (OS), mediana (95%CI), miesiące	6,8 (4,4-9,2) <sup>b</sup>	7,1 (5,6- NE)
Skróty : NE – niemierzalne		
<sup>b</sup> Dane dla OS były dostępne dla 51 pacjentów (4 było utraconych podczas okresu obserwacji)		

W grupie BLIN mediana OS wynosi 7,1 miesiąca, a w grupie zewnętrznej SOC 6,8 miesiąca. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami.

Dodatkowo, w publikacji *Rambaldi 2020* przeprowadzono analizę PSA przy użyciu modelu Coxa oraz „z” (Rysunek 2.A) lub „bez” (Rysunek 2.B) użycia klasyfikatora Bayesa.

Rysunek poniżej przedstawia szczegółowe wyniki analizy PSA dla OS w obu porównywanych grupach.



**Rysunek 2. Wyniki analizy PSA dla OS - badanie *Rambaldi 2020*.**

### Pozostałe punkty końcowe

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki dla pozostałych punktów końcowych w obu porównywanych grupach.

**Tabela 9. Wyniki badania *Rambaldi 2020* - pozostałe punkty końcowe.**

Punkt końcowy	Grupa zewnętrzna SOC (n=55)	Grupa BLIN (n=45)
Choroba oporna na leczenie/progresja choroby/ wczesny zgon, liczba (%)	28 (51)	4 (9)
Wyniki nieznane/utrata pacjenta podczas okresu obserwacji, liczba (%)	10 (18)	6 (13)
Przeprowadzenie allo-HSCT, liczba (%)	8 (15)	4 (9)
Skróty: allo-HSCT allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych		

W grupie BLIN u 4 z 45 pacjentów (9%), a w grupie zewnętrznej SOC u 28 z 55 pacjentów (51%) wystąpiła oporność na leczenie lub progresja choroby lub wczesny zgon.

Wyniki nieznane lub utrata pacjenta podczas okresu obserwacji w grupie BLIN dla 6/45 pacjentów (13%), a w grupie zewnętrznej SOC dla 10/55 pacjentów (18%).

Allo-HSCT przeprowadzono u 4/45 pacjentów (9%) w grupie BLIN i u 8/55 pacjentów (15%) w grupie zewnętrznej SOC.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu *Rambaldi 2020* nie oceniano bezpieczeństwa BLIN w porównaniu do SOC, z uwagi na brak danych dotyczących grupy zewnętrznej SOC.

Ograniczeniem badania *Rambaldi 2020* jest zastosowana metoda analizy porównawczej, tj. propensity score analysis (PSA). Co prawda analiza PSA zmniejszy wpływ czynników zakłócających i błędów systematycznego, ale nie może stanowić alternatywy dla randomizacji. W modelu oceny PSA można brać pod uwagę tylko znane zmienne towarzyszące mierzone w obu badaniach, tymczasem w przypadku zewnętrznej kohorty SOC, badacze nie dysponowali danymi dla niektórych kryteriów włączenia.

Innym ograniczeniem jest niewielka liczebność kohorty, zcentralizowana ocena odpowiedzi w przypadku badania dla blinatumomabu w porównaniu do oceny przez badacza w zewnętrznej kohorcie oraz różnice demograficzne pomiędzy porównywanymi kohortami. Badanie blinatumomabu przeprowadzono w ośrodkach w USA i Europie, podczas gdy do kohorty kontrolnej kwalifikowano pacjentów z Włoch i Hiszpanii, z czego część pacjentów leczona była 9 lat przed rozpoczęciem badania blinatumomabu. Także kryteria kwalifikacji do terapii ratunkowej mogą generować dodatkowy błąd systematyczny.

W publikacji brak jest informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami dla ww. punktów końcowych.

## **3.2. Dodatkowe informacje**

### **Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

### **Informacje na podstawie ChPL**

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Blincyto należą: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Na ww. stronach nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku na stronie.

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Blincyto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 15.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- ogólnoeuropejskie: ESMO - <https://www.esmo.org/guidelines/>
- amerykańskie: NCCN - <https://www.nccn.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Odstąpiono od opisywania wytycznych polskich, gdyż zawierają informacje z 2013 r., odnaleziono jednocześnie wytyczne bardziej aktualne tj. z 2016 i 2020 r.

**Tabela 10. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej B-komórkowej z chromosomem Philadelphia opornej na leczenie (ICD-10: C91.0)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2020 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych i nastoletnich (od 15 r. ż.) pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)</b></p> <p><u>Leczenie w przypadku opornej/nawrotowej ALL PH+:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib, nilotynib, bosutynib) ± chemioterapia lub TKI ± kortykosteroidy,</li> <li>• <b>blinatumomab</b> – w przypadku B-ALL i nietolerancji/oporności na TKI,</li> <li>• inotuzumab ozogamycyny – w przypadku B-ALL i nietolerancji/oporności na TKI,</li> <li>• tisagenlecleucel – w przypadku B-ALL i pacjentów w wieku &lt;26 r. ż. i opornej choroby ≥ 2 nawrotów choroby u niepowodzenia dwóch TKI,</li> <li>• Schemat MOpAD: metotreksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon; z rytuksymabem w przypadku białaczki CD20-pozytywnej i TKI (kategoria dowodów 2b)</li> </ul> <p>Po niepowodzeniu powyższego leczenia można rozważyć HCT.</p>
	<p><b>Metodyka:</b> konsensus ekspertów i przegląd literatury  <b>Źródło finansowania:</b> <i>nie wskazano</i>  <b>Siła dowodów:</b>          Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.          1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)          2A – jednogłośnie konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1)          2B – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A).</p>
ESMO 2016 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z ALL</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że brak jest standardowego protokołu leczenia dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ALL., a najczęściej stosuje się nowe leki.</p> <p>Dodatkowo, wytyczne wskazują, że w przypadku pacjentów z nawrotową/oporną ALL PH+ można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory TKI (dazatynib, imatyn b, ponatynib, nilotynib)</li> <li>• <b>Blinatumomab</b> (w przypadku B-ALL)</li> <li>• Inotuzomab (w przypadku B-ALL)</li> <li>• Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-SCT).</li> </ul> <p>Nie wskazano poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p>
	<p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i konsensus ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> <i>nie wskazano</i>  <b>Poziom dowodów:</b>          I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT          II – małe badania RCT lub metaanalizy z badań RCT o niższej jakości          III – prospektywne badania kohortowe          IV- retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”          V – badania jednoramienne, opisy przypadków, opinie ekspertów  <b>Siła rekomendacji:</b>          A – zdecydowanie zalecane, dowody o wysokiej jakości, skuteczność interwencji przy znacznej korzyści klinicznej          B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną          C – można rozważyć zastosowanie, niewystarczające dowody naukowe, skuteczność interwencji lub korzyść kliniczna nie przeważa nad ryzykiem lub zdarzeniami niepożądanymi, kosztami, itd.,</p>

	D – generalnie nie zalecane, dowody o umiarkowanej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub negatywnym skutkom, E – nigdy nie zalecane, dowody wysokiej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub niepożądanemu punktu końcowemu.
Skróty: B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. <i>B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ); TKI – inhibitory tyrozynowej kinazy (m. in. dazatynib, imatyn b, nilotinib, ponatynib); HCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation), ESMO - European Society for Medical Oncology, NCCN – The National Comprehensive Cancer Network	

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis i odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Należy mieć też na uwadze informację o dotychczasowym leczeniu pacjenta zamieszczoną w zleceniu MZ. Wynika z niej, że pacjent otrzymał już wszystkie refundowane technologie medyczne, jakie można zastosować we wnioskowanym wskazaniu, w tym inotuzumab ozogamycyny, terapię trzema lekami z grupy inhibitorów TKI, jak również przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Blincyto, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0). Populacja leczona w programie jest zdefiniowana następująco: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych.

Przedstawione we wniosku dawkowanie leku jest tożsame z dawkowaniem z ChPL dla jednego ze wskazań rejestracyjnych tj. Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Blincyto

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 2 cykli terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	11 328,14 <sup>B</sup>	521 094,44 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi: ██████████ PLN. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## **7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- ALCANTARA Martinelli G, Boissel N I in. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017, 35:1795-1802
- Rambaldi 2020 Rambaldi A, Ribera J-M I in. Blinatumomab Compared With Standard of Care for the Treatment of Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2020;126:304-310

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2016 Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw025. Published online 7 April 2016 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31639-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/pdf) (dostęp: 20.04.2020 r.)
- NCCN 2020 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2020 – January 15, 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (dostęp: 20.04.2020 r.)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Blincyto Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 05.11.2019)
- OT.422.64.2019 Bosulif (bosutinib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr OT.422.64.2019, Data ukończenia: 21 sierpnia 2019 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/171/RPT/ot.422.64.2019\\_bosulif\\_bosutinib\\_2019.08.20\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/171/RPT/ot.422.64.2019_bosulif_bosutinib_2019.08.20_bip.pdf) (dostęp: 20.04.2020 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search #13 or #18	28
#18	Search #3 and #4 and #7 and #10 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial	12
#16	Search #3 and #4 and #7 and #10 Filters: Clinical Study; Clinical Trial	12
#15	Search #3 and #4 and #7 and #10 Filters: Clinical Study	12
#14	Search #3 and #4 and #7 and #10	73
#13	Search #3 and #4 and #7 and #10 and #11	26
#11	Search (study[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract])	7 901 685
#10	Search #8 or #9	14 244
#9	Search Philadelphia[Title/Abstract]	13 401
#8	Search "Philadelphia Chromosome"[Mesh]	2 678
#7	Search #5 or #6	40 378
#6	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	28 318
#5	Search ("acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "acute lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract])	30 203
#4	Search (relaps*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR resistan*[Title/Abstract])	1 249 236
#3	Search #1 or #2	421
#2	Search blinatumomab[Title/Abstract]	394
#1	Search "blinatumomab" [Supplementary Concept]	198

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	blinatumomab.ab,kw,ti.	896
2	exp blinatumomab/	1 535
3	1 or 2	1 612
4	(relaps* or refractory or resistan*).ab,kw,ti.	1 429 240
5	("acute lymphoblastic leukemia" or "acute lymphoblastic leukaemia").ab,kw,ti.	37 144
6	exp acute lymphoblastic leukemia/	47 432
7	5 or 6	53 195
8	exp Philadelphia 1 chromosome/	4 328
9	philadelphia.ab,kw,ti.	14 431
10	8 or 9	16 001
11	(study or trial).ab,kw,ti.	9 185 691
12	3 and 4 and 7 and 10 and 11	94
13	exp clinical trial/	1 340 056
14	exp observational study/	194 029
15	13 or 14	1 509 559

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	3 and 4 and 7 and 10 and 15	70
17	12 or 16	104
18	limit 17 to ((english or polish) and (article or article in press))	23

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(blinatumomab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	63
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	63
#4	(relaps* OR refractory OR resistan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114 931
#5	("acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukaemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 576
#6	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1 099
#7	#5 or #6	2 867
#8	MeSH descriptor: [Philadelphia Chromosome] explode all trees	50
#9	(Philadelphia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 129
#10	#8 or #9	2 129
#11	#3 and #4 and #7 and #10	24